

12-C

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

PT. 6/7/92  
#5

In re Application of:

Claude BERNHART *et al.*

Serial No. 07/794,497

Filed: November 20, 1991

For: N-Substituted heterocyclic derivatives,  
their preparation and the pharmaceutical  
compositions in which they are present

12-C  
Richter

Group Art Unit: 1205

GROUP 120

92 MAR 31 PH 2:05

RECEIVED  
U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

COMPLETION OF CLAIM FOR PRIORITY

Honorable Commissioner of Patents  
and Trademarks  
Washington, D.C. 20231

Sir:

Submitted herewith is a certified copy of French Application No. 91 11161, filed September 10, 1991, to complete the claim for priority made in the Declaration of the above identified application. The certified copies of the other two French priority documents were submitted by the International Bureau in the international application number PCT/FR91/00224. It is respectfully requested that the claim for priority under 35 U.S.C. §119, as well as receipt of all three certified copies of the priority documents, be acknowledged in the first Official Action on this application.

Respectfully submitted,

  
Richard E. Fichter  
Registration No. 26,382

BACON & THOMAS  
625 Slaters Lane - 4th Fl.  
Alexandria, Virginia 22314  
Phone: (703) 683-0500  
REF:TJL:cr  
BE794497.R4

March 31, 1992

Bde Pomene

## INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

#5

RECEIVED

92 MAR 31 PM 2:05

GROUP 120

# BREVETS D'INVENTION

## CERTIFICATS D'UTILITÉ - CERTIFICATS D'ADDITION

### Copie officielle

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme, d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

E 2 DEC. 1991  
Fait à Paris le \_\_\_\_\_

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle

Le Chef de Division



Yves CAMPENON



INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

26bis, rue de Léningrad 75800 Paris Cedex 08  
Tél : (I) 42.94.52.52 Télex : 290 368 INPI PARIS Télécopie : (I) 42.93.59.30  
Établissement public national créé par la loi n° 51-444 du 19 avril 1951

**DUPICATA**

**DE LA REQUETE**

**DEMANDE DE**  
(voir case cochée)

**DATE DE REUVE DES PIÈCES**

**10 SEP. 1991**

**N° D'INVENTAIRE NATIONAUX**

**91 11 161 -**

**DATE DE LA PRISE DE DÉPOZ**

**75**

**7. INTITULÉ DE L'INVENTION**

**"Dérivés hétérocycliques N-substitués, leur préparation, les compositions pharmaceutiques en contenant"**

**2 OPTIONS OBLIGATOIRES au moment du dépôt (tut pour le certificat de utilité)**

LE DEMANDEUR SOUHAITE :  OUI  NON

SI LE DEMANDEUR EST UNE PERSONNE PHYSIQUE, IL REQUEUT LE PAIEMENT EN ECHELONNE DE LA REDEVANCE DANS DOCUMENTAIRE

**NATURE**

**NUMERO**

**DATE DE LA DEMANDE INITIALE**

**3. NOM ET ADRESSE DU MANDATAIRE A DONT TOUTE LA CORRESPONDANCE DOIT ETRE ADDRESSEÉ**

**CABINET BEAU DE LOMENIE**  
55, Rue d'Amsterdam,  
75008 PARIS

**4. DATE DU RECUEIL DE LA PRISE DE DÉPOZ**

**20.03.91**

**5. REFÉRENCE DU CORRESPONDANT**

**H.2233-568/MLG**

**6. REFÉRENCE DU CORRESPONDANT**

**(1) 42.80.64.68**

**7. ADRESSE(S) COMPLÈTE(S)**

**40, avenue George V**  
75008 PARIS

**8. DEMANDEUR(S) : Nom et Prénom(s) (souignant le nom patronymique) ou dénomination et forme juridique**

**SANOFI**

**Société anonyme**

**9. PAYS**

**FR**

**10. NATIONALITÉ(S)**

**France**

**11. INVENTEUR(S)**

LE DEMANDEUR EST : L'industrie  
NOM-PRÉNOM : **Marie-Louise GILLARD**

**12. SI LE DEMANDEUR EST UNE PERSONNE PHYSIQUE, NON IMPÔSSIBLE, IL SOUHAITE LA REDUCTION DES REDEVANCES ?**

OUI  NON

**13. DECLARATION DE PRIORITÉ**

**DATE DU DÉPOZ**

**NUMERO**

**14. DIVISIONS**

**INVENTEUR A LA PRISE DE DÉPOZ N°**

**15. SIGNATURE DU DEMANDEUR DU MANDATAIRE**

**Marie-Louise GILLARD**

**CABINET BEAU DE LOMENIE**

**16. SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE A L'INPI**

**Marie-Louise GILLARD**

**17. SIGNATURE DU PRÉPOSÉ A LA RÉCEPTION**

**Marie-Louise GILLARD**

**18. SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE A L'INPI**

**Marie-Louise GILLARD**

**19. SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE A L'INPI**

**Marie-Louise GILLARD**

**20. SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE A L'INPI**

**Marie-Louise GILLARD**

**21. SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE A L'INPI**

**Marie-Louise GILLARD**

**22. SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE A L'INPI**

**Marie-Louise GILLARD**

**23. SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE A L'INPI**

**Marie-Louise GILLARD**

**24. SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE A L'INPI**

**Marie-Louise GILLARD**

N° d'enregistrement national  
**91 11 161**

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

**Titre de l'invention :**  
"Dérivés hétérocycliques N-substitués, leur préparation, les compositions pharmaceutiques en contenant"

**Le (s) soussigné (s)**  
SANOFI  
40, Avenue George V  
75008 PARIS

désigne (nt) en tant qu'inventeur (s) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

1 - **Pierre PERREAUT**  
"Les Collines d'Estanoove" Bât. D1 - Esc. C  
Route de Laverune  
34100 MONTPELLIER

2 - **Claude MUNEAUX**  
266 Chemin de Parayrols  
34270 LES MATELLES

3 - **Yvette MUNEAUX**  
266 Chemin de Parayrols  
34270 LES MATELLES

**NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.**

**Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire**  
PARIS le 19 Novembre 1991

**Marie-Louise GILLARD**

La présente invention concerne des dérivés hétérocycliques N-substitués, leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

Les composés selon l'invention antagonisent l'action de l'angiotensine II qui est une hormone peptidique de formule :

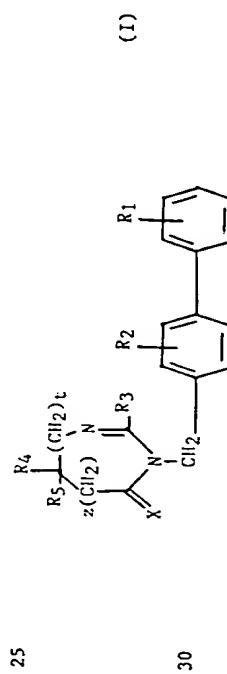
05  $\text{H-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-Ile-Asp-Pro-Phe-OH}$

L'angiotensine II est un puissant agent vasopresseur qui est le produit biologiquement actif du système rénine-angiotensine : la rénine agit sur l'angiotensinogène du plasma pour produire l'angiotensine I, celle-ci est convertie en angiotensine II par action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

Les composés de la présente invention sont des composés non peptidiques, antagonistes de l'angiotensine II. En inhibant l'action de l'angiotensine II sur ses récepteurs, les composés selon l'invention empêchent notamment l'augmentation de la pression sanguine produite par l'interaction hormone-récepteur, ils ont également d'autres actions physiologiques au niveau du système nerveux central et au niveau rénal, par exemple.

Ainsi les composés selon l'invention sont utiles dans le traitement d'affections cardiovasculaires comme l'hypertension, la défaillance cardiaque ainsi que dans le traitement d'affections du système nerveux central et dans le traitement du glaucome, de la rétinopathie diabétique et de l'insuffisance rénale.

La présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  sont semblables ou différents et représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un groupe choisi parmi un alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , un alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , un amino, un aminométhyle, un carboxy, un alcoxycarbonyle dans lequel l'alcoxy est en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , un cyano, un tétrazolyle, un méthyltétrazolyle, un méthylsulfonylamino, un trifluorométhylsulfonylamino, un trifluorométhylsulfonylamino(maminométhyle), un N-cyano-acétamide, un N-hydroxy-acétamide, un N-(carboxy-4-thiazol-1,3-yl)-2-acétamide, un ureido, un cyano-2-guanidino-carbonyle, un cyano-2-guanidino-méthyle, un imidazol-1-yl-carbonyle, un cyano-3-méthyl-2-isothiouréidonéthyle, à la condition qu'au moins l'un des substituants  $\text{R}_1$  ou  $\text{R}_2$  soit différent de l'hydrogène ;
- $\text{R}_3$  représente un hydrogène, un alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un alcényle en  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , un cycloalkyle en  $\text{C}_3\text{-C}_7$ , un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , un phénylalcényle dans lequel l'alcényle est en  $\text{C}_2\text{-C}_3$ , lesdits groupes phényles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , un halogénalkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , un polyhalogénalkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , un hydroxyle ou un alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  ;
- $\text{R}_4$  représente un alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- $\text{R}_5$  représente un cycloalkyle ou un cycloalkylméthyle, ledit cycloalkyle étant en  $\text{C}_3\text{-C}_7$  non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- ou  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représentent chacun un cyclopropyle ;
- $\text{X}$  représente un atome d'oxygène ou atome de soufre ;
- $z$  et  $t$  sont nuls ou l'un est nul et l'autre représente un et leurs sels.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente un carbone asymétrique, l'invention comprend chacun des 2 isomères optiques et leur mélange racémique.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I),

05 tels que l'acide trifluoracétique, l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate,

l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthysulfate, le malate, le fumarate, le 2-naphthalencsulfonate.

Les sels des composés de formule (1) comprennent également les sels avec des bases organiques ou minérales, par exemple les sels des métallos alcalins ou alcalino-terreux comme les sels de sodium, de potassium, de calcium, les sels de sodium et de potassium étant préférés, ou avec une amine tertiaire, telle que le trométamol, ou bien les sels d'arginine, de lysine, ou de toute amine physiologiquement acceptable.

05 Selon la présente description et dans les revendications qui vont suivre, par alkyle on entend un radical hydrocarbure droit ou ramifié ; par atome d'halogène on entend un atome de brome, de chlore ou de fluor ; par groupe N-protecteur (également désigné par Pr) on entend un groupe utilisé classiquement dans la chimie des peptides pour permettre une protection temporaire de la fonction amine, par exemple un groupe Boc, Z, Fmoc ou un groupe benzyle ; par groupe carboxy estérifié on entend un ester labile dans des conditions appropriées, comme par exemple un ester méthyle, éthyle, benzyle ou tertiobutylique.

10 Les composés de formule 1 dans laquelle R<sub>1</sub> est en ortho et représente un groupe carboxy ou tétrazolyle et R<sub>2</sub> est l'hydrogène sont des composés préférés.

15 Les composés de formule (1) dans lesquels R<sub>4</sub> est le méthyle et R<sub>5</sub> est le cyclohexylc, sont des composés préférés.

De même, les composés de formule (1) dans lesquels R<sub>3</sub> représente un groupe alkyle droit en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sont des composés préférés.

20 Les composés de formule (1) dans lesquels X représente un atome d'oxygène sont également des composés préférés.

25 Enfin les composés de formule (1) dans lesquels z = t = 0 sont des composés préférés.

Le n-butyl-2 méthyl-4 cyclohexyl-4 [ $\text{C}((\text{tétrazol-5-yl})-2'$  biphenyl-4-yl) méthyl]7-1 imidazoline-2 one-5 est particulièrement préféré.

Les abréviations suivantes sont utilisées dans la description et dans les exemples :

05 Alcool : Alcool éthylique

Et : Ethyl

carboglace : dioxyde de carbone solide

nBu, tBu : n-butyl, *tert*-butyl

10 DMF : diméthylformamide

THF : tétrahydrofurane

DCM : dichlorométhane

NBS : N-bromo-succinimide

DCC : dicyclohexylcarbodiimide

15 DIPEA : diisopropyléthylamine

Ether : éther éthylique

TFA : acide trifluoroacétique

Z : benzyloxycarbonyle

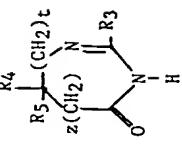
Boc : *tert*-butoxycarbonyle

20 BOP : hexafluorophosphate de benzotriazolyl oxy trisdiméthylamino phosphonium

Fmoc : fluorenylméthylloxycarbonyle

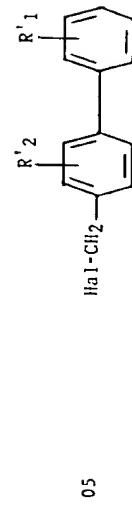
La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés (1). Ledit procédé est caractérisé en ce que :

25 a1) on fait réagir un dérivé hétérocyclique de formule :



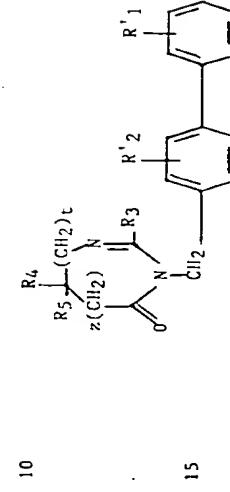
30 2

dans laquelle  $z$ ,  $t$ ,  $R_3$  et  $R_5$  ont les significations indiquées ci-dessus pour (1), sur un dérivé du (biphényl-4-yl) méthyl de formule :



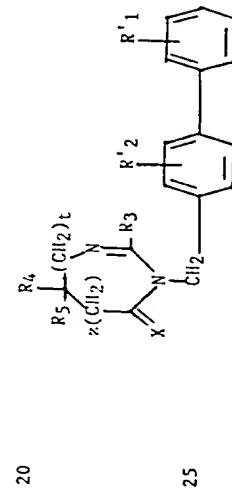
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et  $R'_1$  et  $R'_2$  représentent respectivement soit  $R_1$  et  $R_2$ , soit un groupement précurseur de  $R_1$  et  $R_2$  ;

b1) éventuellement, le composé ainsi obtenu de formule :



est traité par le réactif de Lawesson [ $\text{bis}(\text{méthoxy-4 phényl})-2,4$  dithia-1,3 diporphitane-2,4 disulfure 2,4] ;

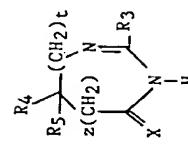
c1) le composé obtenu en a1) ou en b1), de formule :



dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, est traité pour préparer le composé (1) par transformation des groupes  $R'_1$  et/ou  $R'_2$  en respectivement, les groupes  $R_1$  et/ou  $R_2$ .

Parmi les composés 2, les composés (II) tels que définis ci-dessous sont nouveaux.

Ainsi la présente invention a également pour objet les composés (II) de formule :



dans laquelle :

15 -  $R_3$  représente un hydrogène, un alkyle en  $C_1-C_6$ , non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un alcényle en  $C_2-C_6$ , un cycloalkyle en  $C_3-C_7$ , un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en  $C_1-C_3$ , un phénylalcényle dans lequel l'alcényle est en  $C_2-C_3$ , lesdits groupes phényles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un alkyle en  $C_1-C_6$ , un halogénoalkyle en  $C_1-C_4$ , un polyhalogénoalkyle en  $C_1-C_4$ , un hydroxyle ou un alcoxy en  $C_1-C_4$  ;

-  $R_4$  représente un alkyle en  $C_1-C_6$ , non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

-  $R_5$  représente un cycloalkyle ou un cycloalkylméthyle, le cycloalkyle étant en  $C_3-C_7$ , non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

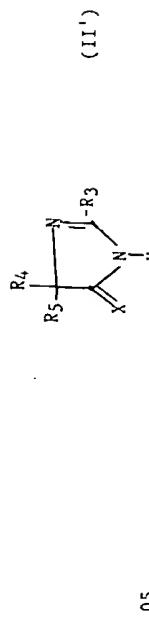
- ou encore  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun un cyclopropyle ;

- X représente un atome d'oxygène ou atome de soufre ;

-  $z$  et  $t$  sont nuls ou l'un est nul et l'autre représente un.

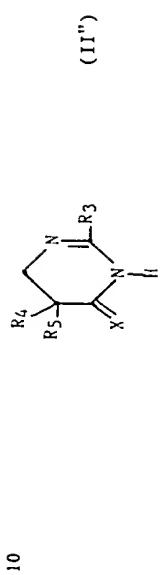
Parmi les dérivés (II), les composés dans lesquels  $z = t = 0$ , de formule :

Chim. France, 1971, (3), 1040-1051) et par Brunkin et Bach (Chem. Ber., 1956, 89, 1363-1373) et faire agir un imidate d'alkyle sur un acide aminé ou son ester, selon le schéma réactionnel suivant :



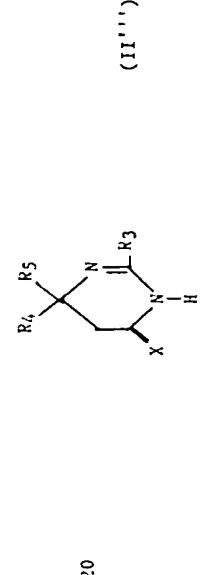
dans laquelle  $X$ ,  $R_3$  et  $R_5$  ont les définitions données ci-dessus pour (II) sont des composés préférés. Particulièrement préférés sont les composés (II') dans lesquels  $R_4$  est un méthyle et  $R_5$  est un cyclohexyle.

Les composés (II) dans lesquels  $z = 0$  et  $t = 1$  de formule :



15 dans laquelle  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_4$  et  $X$  ont les définitions données ci-dessus pour (II) sont des composés préférés.

Enfin, les composés (II) dans lesquels  $z = 1$  et  $t = 0$  de formule :



15 dans lequel  $R$  représente un alkyle en  $C_1-C_4$ ,  $R'$  représente l'hydrogène ou un alkyle en  $C_1-C_4$  et  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $z$  et  $t$  sont tels que définis précédemment pour (II).

Cette réaction est effectuée en milieu acide, par chauffage dans un solvant inert tel que le xylène ou le toluène.

Les composés  $\underline{5'}$  sont des composés connus ou préparés par des méthodes connues. Les composés  $5'$  peuvent être obtenus optiquement purs en utilisant des méthodes de synthèse asymétrique ou de résolution du mélange racémique telles que décrites dans *Synthesis of Optically Active alpha-aminoacids*, R.M. Williams, Pergamon Press, 1989.

20 Selon un autre mode opératoire, un composé  $\underline{2}$  peut être préparé par action en milieu acide d'un aminoalkylamide ( $\underline{5''}$ ) sur un ortho-ester d'alkyle ( $\underline{10}$ ) selon le schéma réactionnel suivant :

25  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $X$  ont les définitions données ci-dessus pour (II) sont des composés préférés.

Les dérivés  $\underline{2}$  sont préparés par des méthodes connues. Par exemple, on peut utiliser la méthode décrite par Jacquier et al. (Bull. Soc.



R<sub>1</sub>=tétrazolyle, R'<sub>1</sub> et/ou R'<sub>2</sub> peut représenter, soit un tétrazolyle protégé par exemple par un groupe trityle, soit un groupe cyano qui sera ensuite remplacé par un groupe tétrazolyle éventuellement protégé par un trityle. La transformation du groupe cyano en un tétrazolyle peut être effectuée par un azide, par exemple, l'azide de tributylétain ou par l'azide de sodium.

On peut également utiliser des groupes R'<sub>1</sub> et/ou R'<sub>2</sub> tels que les groupes nitro, carboxy, cyano ou chlorure d'acide et les transformer ensuite par des réactions bien connues de l'homme de l'art pour obtenir des groupes R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub> tels que définis pour le composé I.

Ainsi, lorsque R'<sub>1</sub> et/ou R'<sub>2</sub> représente un carboxy, il peut être transformé en R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub> représentant un imidazol-1-yl carbonyle, ou bien en N-/ (carboxy-4) thiazol-1,3 yl-2) / acétamide.

Le groupe R'<sub>1</sub> et/ou R'<sub>2</sub> représentant un chlorure d'acide peut être transformé en R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub> représentant N-hydroxy-acétanide, N-cyano-acétamide, uréido ou cyano-2 guanidinocarbonyle.

Le groupe R'<sub>1</sub> et/ou R'<sub>2</sub> représentant un nitro peut être transformé en amino à partir duquel on prépare R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub>, tel que méthylsulfonylarnino, trifluorométhylsulfonylarnino et trifluorométhylsulfonylaminométhyle.

Le groupe R'<sub>1</sub> et/ou R'<sub>2</sub> représentant un cyano peut être transformé en aminométhyle à partir duquel on prépare un cyano-3 méthyl-2 isothiouridométhyle (selon C. Gordon et al., J. Org. Chem., 1970, 35 (6), 2067-2069), un cyano-2 guanidinométhyl (selon R.W. Turner, Synthesis, 1975, 332).

L'étape a1) est réalisée dans un solvant tel que le DMF, le DMSO ou le THF, en milieu basique, par exemple en présence de potasse, d'un alcoolate métallique ou d'un hydure métallique.

L'étape b1) est réalisée dans un solvant azote dans un solvant tel que le toluène, selon la méthode décrite par M.P. Cava et al., Tetrahedron, 1985, 41, 22, 5061.

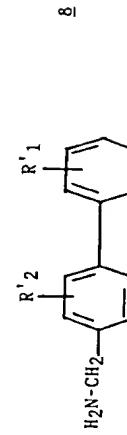
Dans la description ci-après, le procédé comprenant les étapes a1, b1 et c1, est appelé procédé I.

Alternativement, les composés (I) peuvent être préparés selon un autre procédé qui est également un objet de la présente invention. Ce procédé est caractérisé en ce que :

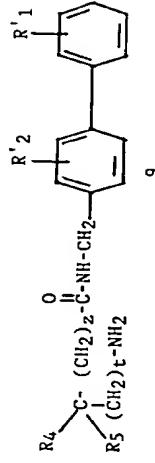
a2) on fait réagir un aminoacide de formule :



dans laquelle z, t, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations indiquées ci-dessus pour (I) et dont la fonction amine est protégée par le groupe Pr, sur un dérivé (biphényl-4-yl) méthylamine de formule :



dans laquelle z, t, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent respectivement soit R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, soit un groupement précurseur de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ;  
b2) après déprotection de l'amine, le composé ainsi obtenu de formule :



est ensuite traité par un ortho-ester d'alkyle de formule R<sub>3</sub>C(OR)<sub>2</sub> (10) dans laquelle R<sub>3</sub> a la signification indiquée ci-dessus pour (I) et R est un alkyle en C<sub>1</sub>C<sub>4</sub> ;  
c2) éventuellement, le composé ainsi obtenu de formule :



Aucun signe de toxicité n'est observé avec ces composés aux doses pharmacologiquement actives.

Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement de différentes affections cardiovasculaires, notamment l'hypertension, la défaillance cardiaque, l'insuffisance veineuse, l'insuffisance rénale ainsi que dans le traitement du glaucome, des rétinopathies diabétiques, et de différentes affections du système nerveux central, l'anxiété, la dépression, les déficits mnésiques ou la maladie d'Alzheimer par exemple.

La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable et des excipients convenables. Cesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaités.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, les principes actifs de formule I ci-dessus, ou leurs scis éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,01 et 50 mg par kg de poids du corps et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,1 à 1000 mg, de préférence de 1 à 500 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabeque ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulose, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des produits de formule I ci-dessus ou d'un des scis pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs tels que, par exemple, des tranquillisants ou d'autres médicaments qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

Ainsi, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant plusieurs principes actifs en association dont l'un est un composé selon l'invention et le ou les autres peuvent être un composé bêta-bloquant, un antagoniste calcique, un diurétique, un antiinflammatoire non stéroïdien ou un tranquillisant.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter. Dans ces exemples, on utilise les abbreviations suivantes : d signifie densité, TA signifie température ambiante,  $K_2SO_4$  signifie une solution aqueuse contenant 16,6 g de bisulfate de potassium et 33,3 g de sulfate de potassium pour 1 litre.

Les points de fusion (Fc) sont donnés en degrés Celsius ; sauf indication contraire, ils ont été mesurés sans recristallisation du produit.

La pureté des produits est vérifiée en chromatographie sur couche mince (CCH) ou par NMR. Les produits sont caractérisés par leur spectre RMN enregistré à 200 MHz dans le DMSO deutéré, la référence interne étant le tétranéthylsilane.

Les pouvoirs rotatoires spécifiques (dL) sont mesurés à 22°C : concentration : 1 g pour 100 ml.

Pour l'interprétation des spectres de RMN, on emploie :

- 30 s pour singulet
- s.c. pour singulet élargi
- d pour doublet
- t pour triplet
- q pour quadruplet

quint pour quintuplet  
sext pour sextuplet  
m pour massif ou multiplet.

Par ailleurs, im signifie imidazole.

05 EXEMPLE 1

Trifluoroacétate de (R,S) n-butyl-2 E (carboxy-2' biphenyl-4-yl)méthyl Z-1 cyclohexyl-4 méthyl 1-4 imidazoline-2 one-5.

A) Cyclohexyl-5 méthyl-5 hydantoiné.

Ce composé est préparé selon J. Org. Chem., 1960, 25, 1920-1924.  
10 50 g de cyclohexylméthylcétone, dissous dans 400 ml d'alcool 95, sont ajoutés en 30 minutes à 29,4 g de cyanure de sodium et 192 g de carbonate d'ammonium dans 400 ml d'eau. On chauffe à 55-60°C pendant 4 heures puis on évapore de moitié sous vide et on laisse une nuit à +4°C. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, puis séché sous vide sur anhydride phosphorique. On obtient 65,5 g de l'hydantoin attendue, identifiée par ses spectres IR et RMN.

Fc = 220°C

B) Acide (R,S) amino-2 cyclohexyl-2 propionique.

Ce composé est préparé selon J. Org. Chem., 1960, 25, 1920-1924.  
20 Un mélange contenant 7 g de l'hydantoin, préparée à l'étape précédente et 28 g d'octahydrate d'hydroxyde de baryum dans 150 ml d'eau, est porté à 160°C pendant 5 heures, dans un tube d'acier. Le milieu réactionnel est saturé avec de la carboglace, l'insoluble formé est filtré, puis le filtrat est concentré sous vide. Le résidu solide est repris dans de l'acétone, filtré et séché. On obtient 5,25 g de l'acide attendu, identifié par ses spectres IR et RMN.

C) Ester éthylique de l'acide (R,S) amino-2 cyclohexyl-2 propionique.

3 g de l'acide préparé à l'étape précédente sont ajoutés à 40 ml d'alcool absolu saturé en gaz chlorhydrique, puis on chauffe à reflux, sous agitation, pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est évaporé sous vide et le résidu est repris dans un mélange éther-eau que l'on amène à pH 9 par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée par une solution saturée de chlorure de sodium,

puis évaporée sous vide. On obtient 2,1 g de l'ester attendu sous forme d'huile. Identification par spectres IR et RMN.

D) Valérimidate d'éthyle.

Ce composé est préparé sous forme de chlorhydrate selon Mac Elvain (J. Amer. Chem. Soc., 1942, 64, 1825-1827). Il est libéré de son chlorhydrate par action du carbonate de potassium, puis extrait par le DCM.

E) (R,S) *n*-butyl-2 cyclohexyl-4 méthyl-4 imidazoline-2 one-5.

2 g de l'ester préparé à l'étape C et 2,35 g de valérimidate d'éthyle sont mélangés dans 6 ml de xylène auxquels on ajoute 6 gouttes d'acide acétique ; on porte à reflux pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide et le résidu est chromatographié sur gel de silice fine en éluant par un mélange chloroforme/méthanol/acide acétique (95/9/3 ; v/v/v). Les fractions contenant le produit désiré sont rassemblées puis évaporées sous vide ; le résidu est repris par un mélange acétate d'éthyle/eau et on ajoute à pH9 par addition d'une solution de soude. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, puis par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, puis évaporée à sec. On obtient le produit attendu sous forme d'une huile épaisse qui se prend en masse pour donner un solide amorphe.

m = 1,56 mg

IR : (chloroforme)

1720 cm<sup>-1</sup> C=O  
1640 cm<sup>-1</sup> C=N  
RMN conforme

F) Bromométhyl-4 terbutoxycarbonyl-2' biphenyle.

Ce composé est préparé selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen 324 377.

G) (R,S) *n*-butyl-2 cyclohexyl-4 méthyl-4  $\lceil$  (tert-butoxycarbonyl-2' biphenyl-4-yl) méthyl-1 imidazoline-2 one-5.

1,5 g de l'imidazoline préparée à l'étape précédente est dissous dans 20 ml de DMF. On ajoute 250 mg d'hydrure de sodium à 80% dans l'huile. Après 20 minutes d'agitation, on ajoute 2,48 g du composé préparé à l'étape F) et on laisse 2 heures à TH. le milieu réactionnel est repris par un mélange acétate d'éthyle/eau ; la phase organique est décantée, lavée par de l'eau,

par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/toluène (1/4, v/v). On obtient 1,8 g du produit attendu sous forme de cire blanche.

05 IR. (chloroforme)

1710-1730 cm<sup>-1</sup> C=O ester et imidazoline  
1630 cm<sup>-1</sup> C=N

H) Trifluoroacétate de (R,S) *n*-butyl-2  $\lceil$  (carboxy-2' biphenyl-4-yl) méthyl-1-1 cyclohexyl-4 méthyl-4 imidazoline-2 one-5.

1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente est agité pendant 40 minutes dans 7 ml de TFA et 7 ml de DCM. Le milieu réactionnel est concentré sous vide et repris dans de l'éther. On obtient un solide blanc qui est filtré, lavé à l'éther et séché sous vide.

m = 1,40 g  
Fc = 171°C  
H<sub>1</sub> : 447  
RMN

7,10-7,70 ppm : m : 8 H aromatiques  
4,45 ppm : s : 2 H : N-CH<sub>2</sub>-C<sub>n</sub>H<sub>n</sub>-  
2,25 ppm : s : Cl<sub>3</sub> en 4

EXEMPLE 2

Trifluoroacétate de (R,S) *n*-butyl-2  $\lceil$  (carboxy-2' biphenyl-4-yl) méthyl-1-1 cyclohexyl-4 méthyl-4 imidazoline-2 one-5.

En procédant selon les modes opératoires décrits à l'exemple 1, on prépare à partir de la cyclohexylméthylcétone les composés suivants :

A) cyclohexylméthyl-5 méthyl-5 hydantoine.  
Fc = 203-206°C

B) Acide (R,S) amino-2 cyclohexyl-3 méthyl-2 propionique  
Caractérisé par ses spectres IR et RMN.

25 C) Ester éthylique de l'acide (R,S) amino-2 cyclohexyl-3 méthyl-2 propionique.  
Caractérisé par ses spectres IR et RMN.

## D) (R,S) n-butyl-2 cyclohexylmethyl-4 imidazoline-2 one-5.

Ce produit est obtenu sous forme d'une huile qui se prend en masse. Identification par IR et RMN.

## IR (chloroforme)

1720  $\text{cm}^{-1}$  C=O imidazolineone  
1630  $\text{cm}^{-1}$  C≡N

E) (R,S) n-butyl-2 cyclohexylmethyl-4 méthyl-4  $\square$  (tert-butoxycarbonyl-2' biphenyl-4'-y1) méthyl-7-1 imidazoline-2 one-5.

Ce produit est obtenu par traitement du composé de l'étape D avec le bromométhyl-4' tert-butoxycarbonyl-2' biphenyle en présence d'hydrure de sodium. Après purification par chromatographie, le produit est sous forme d'huile qui cristallise au réfrigérateur.

Rendement : 51 %

F = 73-75°C

## IR (KBr) :

1700-1730  $\text{cm}^{-1}$  C=O imidazolineone et ester  
1630  $\text{cm}^{-1}$  C≡NF) Trifluorocacétate de (R,S) n-butyl-2  $\square$  (carboxy-2' biphenyl-4-y1) méthyl-7-1 cyclohexylmethyl-4 méthyl-4 imidazoline-2 one-5.

Rendement : 90%

F<sub>c</sub> = 143-146°C

## RMN

7,20-7,80 ppm : 8 H : aromatiques  
4,85 ppm : m : 2 H :  $\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$   
2,70 ppm : t : 3 H :  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$   
1,80-0,85 ppm : m : 20 H : méthyl-1-4  
cyclohexylmethyl-1-4  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$   
0,80 ppm : t : 3 H :  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$

## EXEMPLE 3

Trifluorocacétate de (R,S) n-butyl-2  $\square$  (carboxy-2' biphenyl-4-y1) méthyl-7-1 cyclohexyl-4 éthyl-4 imidazoline-2 one-5.

## A) Hémixalate de (R,S) amino-2 cyclohexyl-2 butyronitrile.

A une solution de 1,03 g de cyanure de sodium dans 6 ml d'eau, on ajoute successivement 1,18 g de chlorure d'ammonium, 1,5 ml d'une solution d'ammoniaque à 32%, puis en 15 minutes, 2,8 g de cyclohexyléthylcétone dans

5 ml de méthanol et on chauffe à 60°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est refroidi, extrait 4 fois par du DCM, puis évaporé sous vide. Le résidu est traité à nouveau par les mêmes quantités de cyanure, de chlorure d'ammonium, d'ammoniaque, d'eau et de méthanol à 60°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi, extrait 4 fois par du DCM, séché puis évaporé sous vide. Le résidu est repris dans 30 ml d'acétone et l'on ajoute goutte à goutte 1,1 g de dihydrate d'acide oxalique dissous dans 10 ml d'acétone. Après 15 minutes, le précipité formé est filtré, lavé à l'acétone puis à l'éther et séché sous vide. On obtient 2,87 g de produit qui devient pâle à 120°C. Identification par IR et RMN.

## 05 IR de la base libre :

2220  $\text{cm}^{-1}$  C≡N

## B) (R,S) amino-2 cyclohexyl-2 butyramide.

2,84 g du nitrile obtenu à l'étape A sont ajoutés en 30 minutes à 6 ml d'acide sulfurique pur. On chauffe 1 heure à 85°C puis 30 minutes à

20 100°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est ajouté goutte à goutte à 20 ml d'ammoniaque à 32%, glacé. On extrait au chloroforme puis

on séche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On obtient 2,5 g du produit attendu sous forme de cire. Identification par IR et RMN.

## C) (R,S) n-butyl-2 cyclohexyl-4 éthyl-4 imidazoline-2 one-5.

25 On dissout 2,45 g du produit obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de THF; on ajoute 1,84 ml de triéthylamine, puis en 25 minutes, 1,73 ml de chlorure de valéryle dissous dans 10 ml de THF. Après 2 heures d'agitation, on ajoute 3,57 g de potasse en pastilles, puis 4 ml d'eau, puis 10 ml de méthanol et on porte au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on ajoute 6 g de chlorure d'ammonium, concentre de moitié le milieu réactionnel, puis extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase

organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous vide. Le résidu est repris par

## 30

10 ml d'hexane et on laisse 4 heures à 0°C. Le solide formé est filtré et séché.

$$m = 2,62 \text{ g}$$

$$Fc = 80-85^\circ\text{C}$$

Identification par RMN et IR (chloroforme et KBr).

D) (R,S) n-buty1-2  $\text{L}^1$  (tert-butoxycarbonyl-2' biphenyl-4-yl) méthyl  $\text{J}^1$  cyclohexyl-4 éthyl-4 imidazoline-2 one-5.

On opère selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1, étape G) et l'on obtient, après chromatographie, 1,50 g du produit attendu en traitant 1 g du produit de l'étape C) par le bromométhyl-4 *tert*-butyloxycarbonyl-2' biphenyle.

IR (chloroforme)

$$1700-1720 \text{ cm}^{-1} \text{ C=O imidazole, inone et ester}$$

$$1635 \text{ cm}^{-1} \text{ C=N}$$

E) Trifluorocacétate de (R,S) n-buty1-2  $\text{L}^1$  (carboxy-2' biphenyl-4-yl) méthyl  $\text{J}^1$  cyclohexyl-4 éthyl-4 imidazoline-2 one-5.

En traitant le composé obtenu à l'étape précédente selon le procédé décrit à l'exemple 1, étape II), on obtient le produit attendu.

Rendement : 85%;

$$Fc = 159-161^\circ\text{C}$$

RMN

7,10-7,70 ppm : m : 8 H : aromatiques  
 4,75 ppm : s : 2 H -N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-  
 2,60 ppm : t : 2 H : -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>  
 0,90-1,90 ppm : m : 17 H : cyclohexyle +CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> +CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>  
 0,80 ppm : t : 3 H : -CH<sub>3</sub>  
 0,60 ppm : t : 3 H : -CH<sub>3</sub>

EXEMPLE 4

(R,S) n-buty1-2 cyclohexyl-4 méthyl-4  $\text{L}^1$  ((tétrazol-5-yl)-2'

biphenyl-4-yl) méthyl  $\text{J}^1$  imidazoline-2 one-5.

A) méthyl-4 (tétrazol-5-yl)-2' biphenyle.

Le cyanov-2' méthyl-4 biphenyle est préparé selon la demande de brevet européen 324 377.

2 g de ce composé sont placés dans un ballon en présence de 4 g d'azide de tributylétain et de 20 ml de xylène et l'on chauffe à reflux pendant 110 heures. Après retour à TA, on dilue le milieu réactionnel avec du toluène puis on extrait la phase organique 3 fois par 50 ml de soude 1N.

Les phases aqueuses sont réunies et lavées avec de l'éther puis on les refroidit par un bain d'eau glaciée et on acidifie jusqu'à pH 1-2 par addition d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, séché sous vide sur anhydride phosphorique. On obtient 2,18 g du produit attendu.

Fc = 146-148°C après recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

B) méthyl-4 (triphenylméthyltétrazol-5-yl)-2' biphenyle.

Dans un ballon, on mélange 5,46 g du composé obtenu à l'étape A, 6,9 g de chlorure de trityle, 100 ml de DCM et 4 ml de triéthylamine. On porte à reflux pendant 4 heures, puis on évapore le milieu. On reprend par de l'acétate d'éthyle, lave par de l'eau, une solution d'hydrogénosulfate de potassium à 3%, de la soude 1N, de l'eau, puis une solution saturée de chlorure de sodium. On séche sur sulfate de sodium, filtre et évapore. On obtient 11 g du produit attendu.

Fc = 161-164°C

C) bromométhyl-4 (triphenylméthyltétrazol-5-yl)-2' biphenyle.

On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange contenant 11 g du composé préparé à l'étape B, 140 ml de tétrachlorure de carbone, 4,12 g de NBS et 0,4 g de peroxyde de benzoyle. Après retour à TA, on filtre puis on évapore le filtrat. Le résidu est repris par 30 ml d'éther isopropylique. On filtre le précipité formé puis on le séche sous vide.

Le produit obtenu est utilisé tel quel à l'étape suivante.

D) (R,S) n-buty1-2 cyclohexyl-4 méthyl-4

$\text{L}^1$  ((triphenylméthyltétrazol-5-yl)-2' biphenyle) méthyl  $\text{J}^1$  imidazoline-2 one-5.

On met en suspension sous azote, 394 mg d'hydure de sodium à 80% dans 1 huile dans 100 ml de DMF anhydre et l'on ajoute peu à peu sous agitation 1,71 g de n-buty1-2 cyclohexyl-4 méthyl-4 imidazoline-2 one-5 dans 10 ml de DMF anhydre, préparé à l'exemple 1, étape E) et on laisse 30 minutes sous agitation. On ajoute 4,86 g du composé préparé à l'étape C) et laisse

30 (R,S) n-buty1-2 cyclohexyl-4 méthyl-4  $\text{L}^1$  ((tétrazol-5-yl)-2'

biphenyl-4-yl) méthyl  $\text{J}^1$  imidazoline-2 one-5.

A) méthyl-4 (tétrazol-5-yl)-2' biphenyle.

3 heures sous agitation à TA. On évapore à sec puis on reprend le résidu par 60 ml d'acétate d'éthyle, essore le milieu et évapore à sec. L'huile obtenue est chromatographiée sur silice en éluant par le mélange acétate d'éthyle/hexane (1/3 ; v/v). Après évaporation des solvants, on obtient 3,45 g du produit attendu sous forme d'une mousse solide.

RMN : (CDCl<sub>3</sub>)

0,9 ppm : m : 3 H : -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>

1-1,8 ppm : m : 18 H : méthyl-1-4 + cyclohexyl-1-4 + CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>

2,35 ppm : t déformé : 2 H : CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>

4,5 ppm : s : 2 H : N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-

6,70-8 ppm : m : 23 H : aromatiques

E) (R,S) n-buty1-2 cyclohexyl-1-4 méthyl-1-4 [((tétrazol-5-yl)-2' biphenyl-1-4' yl) méthyl] Z-1 imidazole-2 one-5.

On met en solution 3,38 g du composé préparé à l'étape B) dans un mélange de 40 ml de méthanol et 20 ml de THF. On ajoute 3,5 ml d'acide chlorhydrique 4N et laisse 3 heures sous agitation à TA. Après évaporation à sec, on reprend le résidu par 10 ml de soude 2N et 10 ml d'éthanol, puis on agite jusqu'à dissolution. On extrait 2 fois la phase aqueuse à l'éther. On acidifie la phase aqueuse à pH 6 par de l'acide chlorhydrique dilué puis on extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle, on séche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. On obtient 1,72 g du produit attendu sous forme d'une mousse solide blanche.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) :

0,9 ppm : t : 3 H : CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>

0,95-2,7 ppm : m : 18 H : cyclohexyl-1-4 + méthyl-1-4 + -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>

2,1 ppm : t : 2 H : -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>

4,4-4,7 ppm : système AB : 2 H : N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

6,95-7,1 ppm : q : 4 H : aromatiques

7,3-7,6 ppm : m : 3 H : aromatiques

7,8 : d : 1 H : aromatiques

A) méthyl-5 phényl-5 hydantoïne.

30 g d'acétophénone, dilués dans 250 ml d'alcool 95, sont ajoutés en 30 minutes à un mélange de 18,35 g de cyanure de sodium et 125 g de bicarbonate d'ammonium dans 250 ml d'eau et l'on chauffe à 60-65°C, sous agitation, pendant 22 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous vide de moitié et le solide qui a précipité est filtré, lavé à l'eau, à l'éther, puis séché sous vide. On obtient 38 g de solide blanc, identifié par IR.

Fc = 190-192°C

B) Acide (R,S) amino-2 phényl-1-2 propionique.

20 g du composé préparé à l'étape précédente sont ajoutés à un mélange de 75 g d'octahydrate d'hydroxyde de baryum dans 500 ml d'eau, puis on chauffe à 160°C pendant 5 heures dans un tube d'acier. Le milieu réactionnel est saturé de carboglace, puis le précipité est filtré. Le filtrat est concentré sous vide, le solide blanc formé est repris dans de l'acétone, filtré, lavé à l'acétone, à l'éther, puis séché. On obtient 15,3 g de l'acide attendu.

Fc = 260-265°C (avec décomposition).

C) Ester éthylique de l'acide (R,S) amino-2 phényl-1-2 propionique.

A une solution de 80 g de gaz chlorhydrique dans 210 ml d'éthanol absolu, on ajoute à la spatule, sous agitation, 24 g d'acide préparé à l'étape précédente et l'on chauffe à reflux pendant 6 heures et demie. On concentre sous vide, on reprend le résidu dans 600 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'eau et l'on ajoute de la soude 2N jusqu'à pH 9. La phase organique est décantée, lavée à l'eau par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous vide. On obtient 25,5 g du produit attendu sous forme d'huile. Identification par IR.

D) Ester éthylique dextrogyre de l'acide amino-2 phényl-1-2 propionique.

On sépare les énantiomères de l'ester préparé à l'étape précédente par la méthode décrite par Y. Sugi et S. Mitsui dans Bull. Chem. Soc. Japan, 1969, 42, 2884-2888. Aux 25,5 g d'ester obtenus à l'étape C, dilués dans 210 ml d'éthanol absolu, on ajoute 19,8 g d'acide (L) (\*) tartrique. On chauffe à 60°C pour tout dissoudre puis on laisse à TA pendant 4 heures. Le précipité formé est filtré puis rincé par 2 fois 70 ml d'alcool absolu, puis il est redissous dans 200 ml d'alcool à ébullition puis on laisse à

EXAMPLE 5

n-buty1-2 cyclohexyl-1-4 méthyl-1-4 [((tétrazol-5-yl)-2' biphenyl-1-4' yl) méthyl] Z-1 imidazole-2 one-5, lévogyre.

TA pendant 72 heures. Les cristaux en aiguille formés sont filtrés, rincés 2 fois par 30 ml d'alcool puis séchés sous vide. On obtient 11,9 g du sel d'acide tartrique de l'ester dextrogyre attendu.

Fc = 172-173°C

$[\alpha]_D = +44,5^\circ$  (C=1, eau).

La solution alcoolique restante est enrichie en sel d'acide tartrique de l'ester lévogyre.

6,1 g du sel d'acide tartrique de l'ester dextrogyre sont repris dans 30 ml d'eau puis 200 ml d'acétate d'éthyle et l'on ajoute de la soude 5N jusqu'à pH9. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous vide. On obtient 3,33 g du produit attendu sous forme d'huile.

$[\alpha]_D = +24^\circ$  (C=2, éthanol). Identification par RMN.

E) Ester éthyllique dextrogyre de l'acide amino-2 cyclohexyl-2 propionique.

3,30 g de l'ester dextrogyre, obtenus à l'étape précédente, sont dilués dans 120 ml d'acide acétique ; on ajoute 1,5 g d'oxyde de platine puis on hydrogène à pression atmosphérique. Après 40 heures d'hydrogénéation, le milieu réactionnel est filtré puis concentré sous vide. Le résidu est repris dans un mélange éther-eau et l'on ajoute de l'acide chlorhydrique 6N, jusqu'à pH2. La phase organique est éliminée à la phase aqueuse. On ajoute de l'acétate d'éthyle puis de la soude 5N, jusqu'à pH9,5. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, par une solution de chlorure de sodium saturée, séchée sur sulfate de sodium, puis concentrée sous vide. On obtient 3,10 g du produit attendu.

$[\alpha]_D = +18^\circ$  (C=2, éthanol). Littérature : W.A. Bonner et al., J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 3218-3221.

Identification par RMN.

F) n-buty1-2 cyclohexyl-4 méthyl-4 imidazoline-2 one-5, lévogyre. On porte à reflux sous agitation un mélange contenant 3 g d'ester dextrogyre obtenu à l'étape précédente, 4,7 g de valérimidate d'éthyle et 8 gouttes d'acide acétique dans 15 ml de xylène.

Après 7 heures de reflux, le milieu réactionnel est concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange chloroforme/méthanol/acide acétique (95/9/3), les fractions contenant le produit sont rassemblées et concentrées sous vide. Le résidu est repris dans un mélange acétate d'éthyle/eau et on amène à pH 9 par addition de soude 5N. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. On obtient une huile qui se transforme en solide amorphe.

m = 2,36 g

$[\alpha]_D = -57,2^\circ$  (c = 1, chloroforme)

IR (chloroforme)

1720 cm<sup>-1</sup> C=O

1640 cm<sup>-1</sup> C=N

Le spectre IR confirme la forme one-5 de l'imidazolinone en solution.

10 05  $[\alpha]_D = -57,2^\circ$  (c = 1, chloroforme)

10 05 IR (chloroforme)

10 05 1720 cm<sup>-1</sup> C=O

10 05 1640 cm<sup>-1</sup> C=N

10 05 Rendement : 73 %

15 10 Ce composé est préparé à partir du produit préparé à l'étape F en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 4, étape D.

15 10 Rendement : 73 %

15 10  $[\alpha]_D = -22,8^\circ$  (c=1, chloroforme)

15 10 RMN : superposable à celle du composé de l'exemple 4, étape D.

15 10 II) n-buty1-2 cyclohexyl-4 méthyl-4  $[\alpha]_D$  ((tétrazol-5-yl)-2' biphenyl-1-4-yl) méthyl-1-4-yl méthyl-2-1, lévogyre.

15 10 Ce composé est préparé à partir du produit préparé à l'étape G en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 4, étape E.

15 10 Rendement : 85 %

15 10  $[\alpha]_D = -25,9^\circ$  (c=1, méthanol)

15 10 RMN : superposable à celle du composé de l'exemple 4, étape E.

EXEMPLE 6

30 15 Identificaiton par RMN.

F) n-buty1-2 cyclohexyl-4 méthyl-4 imidazoline-2 one-5, lévogyre.

On porte à reflux sous agitation un mélange contenant 3 g d'ester dextrogyre obtenu à l'étape précédente, 4,7 g de valérimidate d'éthyle et 8 gouttes d'acide acétique dans 15 ml de xylène.

30 15  $[\alpha]_D$  ((tétrazol-5-yl)-2' biphenyl-1-4-yl) méthyl-1-2 imidazoline-2 one-5, dextrogyre.

A) ester éthylique lévogyre de l'acide amino-2 phényl-2 propionique.

On concentre sous vide la solution alcoolique obtenue à l'exemple 5.

étape D), après la séparation des cristaux de sel d'acide tartrique de l'ester éthylique dextrogyre de l'acide amino-2 phényl-2 propionique. Le résidu solide est repris dans 150 ml d'eau et 600 ml d'acétate d'éthyle et on amine à pH 9 par addition de soude 5N. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous vide. On obtient 20,6 g d'ester enrichi en levogyre.

A 20,5 g de cet ester, dilués dans 200 ml d'éthanol absolu, on ajoute 15,9 g d'acide D(-) tartrique et on dissout à ébullition de l'alcool. Après 5 heures à TA, les cristaux en aiguille formés sont filtrés, lavés 2 fois par 50 ml d'alcool absolu puis séchés sous vide. On obtient 16,3 g de sel tartrique du produit attendu.

Fr=172-173°C

$\text{[}\alpha\text{]}_D = -45,2^\circ$  (C=1, eau)

6 g du sel obtenu sont repris dans 50 ml d'eau et 200 ml d'acétate d'éthyle et on amène à pH 9,5 par addition de soude 5N. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, par une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. On obtient 3,31 g du produit attendu sous forme d'huile, identifiée par RMN.

$\text{[}\alpha\text{]}_D = -25,5^\circ$  (C=2, éthanol)

B) ester éthylique levogyre de l'acide amino-2 cyclohexyl-2 propionique. On opère comme à l'exemple 5, étape E) et l'on obtient 3,20 g du produit attendu à partir de 3,30 g du composé de l'étape A.

$\text{[}\alpha\text{]}_D = -19,2^\circ$  (C=1, éthanol)

On opère comme à l'exemple 5, étape F).

$\text{[}\alpha\text{]}_D = +56,9^\circ$  (C=1, chloroforme).

Les spectres RMN et IR sont superposables à ceux de l'isomère lévogyre, préparé à l'exemple 5, étape F).

D) n-butyyl-2 cyclohexyl-4 méthyl-4  $\text{[}\alpha\text{]}\text{triphénylméthyltétrazol-5-yl)-2'}$  biphenyl-4-yl méthyl- $\text{[}\alpha\text{]}\text{-1 imidazoline-2 one-5, dextrogyre.}$

On opère selon le mode opératoire décrit à l'exemple 5, étape G) et l'on obtient 2,3 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc à partir de 1,1 g du composé préparé à l'étape C.

$\text{[}\alpha\text{]}_D = -23,8^\circ$  (C=1, méthanol) et spectre RMN superposable à celui du composé préparé à l'exemple 4, étape D.

E) n-butyyl-2 cyclohexyl-4 méthyl-4  $\text{[}\alpha\text{]}\text{((tétrazol-5-yl)-2' biphenyl-4-yl)-methyl-7-1 imidazoline-2 one-5, dextrogyre.}$

On opère suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 6, étape H et l'on obtient 1,1 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc à partir de 2,15 g du composé préparé à l'étape D.

$\text{[}\alpha\text{]}_D = +27,1$  (C=1, méthanol).

Le spectre RMN est superposable à celui du composé préparé à l'exemple 3.

4. De la même façon, en suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 3, on a préparé les composés suivants selon l'invention :

#### EXEMPLE 7

Trifluoroacétate de (R,S) n-butyyl-2  $\text{[}\alpha\text{]}\text{(carboxy-2' biphenyl-2'-methyl-7-1 cyclopropyl-4 méthyl-4 imidazoline-2 one-5, Fc = 149-150°C RMN : 7,05-7,80 ppm : m : 8 H : aromatiques 4,70 ppm : s : 2 H : N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-} 2,45 ppm : t : 2 H : CH}_2\text{-Cl}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 1,05-1,45 ppm : m+s : 8 H : -CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 + CH}_3$  en 4 + CH cyclopropane

15  $\text{[}\alpha\text{]}\text{methyl-7-1 cyclopropyl-4 méthyl-4 imidazoline-2 one-5, Fc = 149-150°C RMN : 7,05-7,80 ppm : m : 8 H : aromatiques 4,70 ppm : s : 2 H : N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-} 2,45 ppm : t : 2 H : CH}_2\text{-Cl}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 1,05-1,45 ppm : m+s : 8 H : -CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 + CH}_3$  en 4 + CH cyclopropane

10  $\text{[}\alpha\text{]}\text{methyl-7-1 cyclopropyl-4 méthyl-4 imidazoline-2 one-5, Fc = 149-150°C RMN : 7,05-7,80 ppm : m : 8 H : aromatiques 4,70 ppm : s : 2 H : N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-} 2,45 ppm : t : 2 H : CH}_2\text{-Cl}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 1,05-1,45 ppm : m+s : 8 H : -CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 + CH}_3$  en 4 + CH cyclopropane

15  $\text{[}\alpha\text{]}\text{methyl-7-1 cyclopropyl-4 méthyl-4 imidazoline-2 one-5, Fc = 149-150°C RMN : 7,05-7,80 ppm : m : 8 H : aromatiques 4,70 ppm : s : 2 H : N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-} 2,45 ppm : t : 2 H : CH}_2\text{-Cl}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 1,05-1,45 ppm : m+s : 8 H : -CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 + CH}_3$  en 4 + CH cyclopropane

20  $\text{[}\alpha\text{]}\text{methyl-7-1 cyclopropyl-4 méthyl-4 imidazoline-2 one-5, Fc = 132-134°C RMN : 7,15-7,80 ppm : m : 8 H : H aromatiques 4,75 ppm : s : 2 H : N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-} 2,50 ppm : t : 2 H : CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

25  $\text{[}\alpha\text{]}\text{methyl-7-1 dicyclopropyl-4,4 imidazoline-2 one-5, Fc = 132-134°C RMN : 7,15-7,80 ppm : m : 8 H : H aromatiques 4,75 ppm : s : 2 H : N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-} 2,50 ppm : t : 2 H : CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

30  $\text{[}\alpha\text{]}\text{methyl-7-1 dicyclopropyl-4,4 imidazoline-2 one-5, Fc = 132-134°C RMN : 7,15-7,80 ppm : m : 8 H : H aromatiques 4,75 ppm : s : 2 H : N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-} 2,50 ppm : t : 2 H : CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

1,1-1,60 ppm : m : 6 H :  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$  + 2 CH cyclopropanes  
 0,80 ppm : t : 3 H :  $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$   
 0,10-0,80 ppm : m : 8 H : 4  $\text{CH}_2$  cyclopropanes.

## EXAMPLE 9

Trifluorouacétate de (R,S) n-butyl-1-2 L (carboxy-2' biphenyl-4-yl)  
 méthyl-7-1 cyclopentyl-4 méthyl-4 imidazoline-2 one-5.  
 $\text{Pc} = 104\text{-}107^\circ\text{C}$

05

10

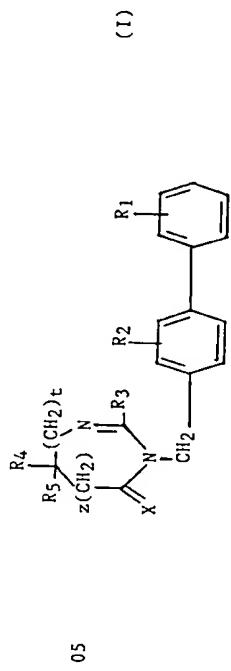
15

20

25

30

7,20-7,80 ppm : m : 8 H : aromatiques  
 4,85 ppm : système AB : 2 H :  $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$   
 2,75 ppm : t déformé : 2 H :  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$   
 2,20-1,00 ppm : m+s : 16 H : cyclopentane +  $\text{CH}_3$  en 4 +  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$   
 0,80 ppm : t : 3 H :  $\text{CH}_2\text{-}(\text{CH}_2)_3\text{-}$



## 1. Un composé de formule :

## REVENDICATIONS.

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont semblables ou différents et représentent chacun indépendamment 1'hydrogène ou un groupe choisi parmi un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un amino, un aminométhyle, un carboxy, un alcoxycarbonyle dans lequel l'alcoxy est en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un cyano, un tétrazolyde, un méthyltétrazolyde, un méthylsulfonylamino, un trifluorométhylsulfonylamino, un N-hydroxy-acétamide, un N-cyano-acétamide, un acétamide, un ureido, un cyano-2 guanidinocarbonyle, un cyano-2 guanidinométhyle, un imidazol-1-yl-carbonyle, un cyano-3 méthyl-2 isothioureidométhyle, à la condition qu'au moins 1'un des substituants R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> soit différent de l'hydrogène ;

- R<sub>3</sub> représente un hydrogène, un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un phényle, un phénylalcényle dans lequel l'alkyle est en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un phényle dans lequel l'alcényle est en C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, lesdits groupes phényles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un halogénalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un polyhalogénalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un hydroxyde ou un alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ;

-  $R_1$  représente un alkyle en  $C_1-C_6$  non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

-  $R_5$  représente un cycloalkyle ou un cycloalkylméthyle, le cyclonalkyle étant en  $C_3-C_7$  non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

- ou  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun un cyclopropyle ;

-  $X$  représente un atome d'oxygène ou atome de soufre ;

-  $z$  et  $t$  sont nuls ou l'un est nul et l'autre représente un ou ses sels.

10 2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que  $R_1$  est en position ortho et représente un groupe carboxy ou tétrazolylique et  $R_2$  est l'hydrogène.

3. Composé selon 1 une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisé en ce que  $R_4$  est le méthyle et  $R_5$  est le cyclohexyle.

15 4. Composé selon 1 une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que  $R_1$  représente un groupe alkyle droit en  $C_1-C_6$ .

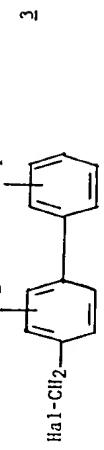
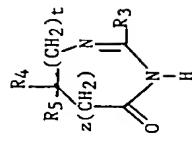
5. Composé selon 1 une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que  $X$  est l'oxygène.

6. Composé selon 1 une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que  $z = t = 0$ .

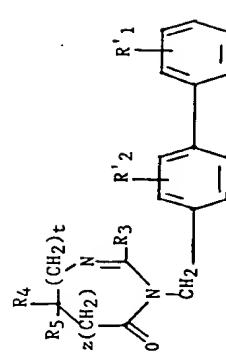
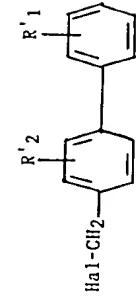
20 7. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est le  $n$ -butyl-1-4 cyclohexyl-1-4 [ $((\text{tétrazol}-5\text{-yl})-2'$  biphényl-4-yl)méthyl]  $\overline{1}$ -1 imidazoline-2 one-5 ou l'un de ses sels avec des acides ou des bases.

25 8. Procédé pour la préparation d'un composé (1) selon 1 une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que :

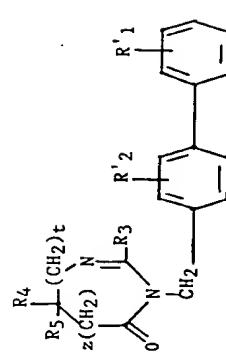
al) on fait réagir un dérivé hétérocyclique de formule :



dans laquelle  $z$ ,  $t$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  ont les significations indiquées pour (I), dans la revendication 1, sur un dérivé du (biphényl-4-yl) méthyl de formule :



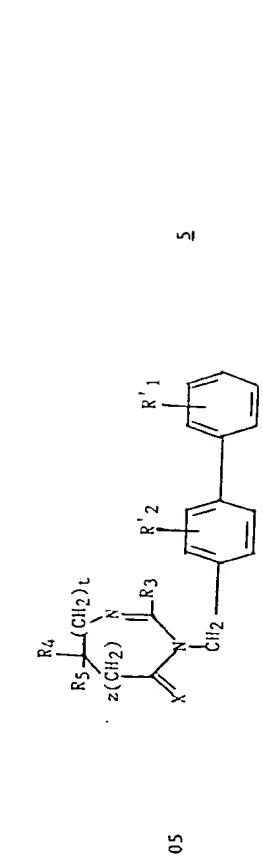
dans laquelle  $\text{Hal}$  représente un atome d'halogène et  $R'_1$  et  $R'_2$  représentent respectivement soit  $R_1$  et  $R_2$ , soit un groupement précurseur de  $R_1$  et  $R_2$  ;



est traité par le réactif de Lawesson  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  (méthoxy-4 phényl)-2,4 diphosphitéane-2,4 disulfure 2,4 J ;



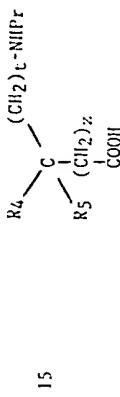
25



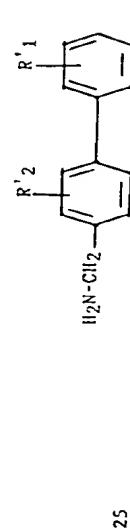
10 dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, est traité pour préparer le composé (I) par transformation des groupes R'1 et/ou R'2 en respectivement, les groupes R1 et/ou R2.

9. Procédé pour la préparation d'un composé (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que :

a2) on fait réagir un aminocide de formule :

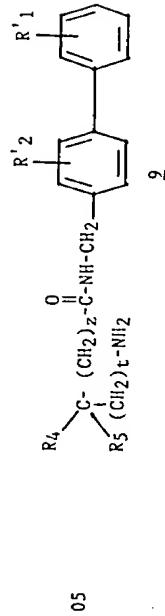


20 dans laquelle z, t, R4 et R5 ont les significations indiquées ci-dessus pour (I) dans la revendication 1 et dont la fonction amine est protégée par le groupe Pr, sur un dérivé (biphenyl-4-yl) méthylamine de formule :



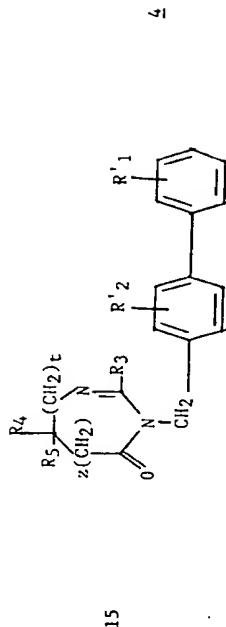
dans laquelle R'1 et/ou R'2 représentent respectivement soi R1 et R2, soit un groupement précurseur de R1 et R2 ;

b2) après déprotection de l'amine, le composé ainsi obtenu de formule :



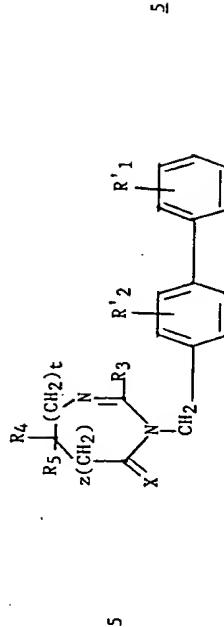
est ensuite traité par un ortho-ester d'alkyle de formule R3C(OR)3 (10) dans laquelle R3 a la signification indiquée pour (I) dans la revendication 1 et R est un alkyle en C1-C4 ;

c2) éventuellement, le composé ainsi obtenu de formule :



10 est traité par le réactif de Lawesson [*bis*(méthoxy-4-phényl)-2,4-dithia-1,3 diphosphétane-2,4 disulfure 2,4] ;

20 d2) le composé ainsi obtenu en b2 ou en c2 de formule :



est ensuite traité dans des conditions convenables pour préparer le composé (I) par transformation des groupes R'<sub>2</sub> et/ou R'<sub>1</sub> en, respectivement, les groupes R<sub>2</sub> et/ou R<sub>1</sub>.

10. Un composé de formule :

